

Importância do exame do liquor de controle em meningite bacteriana como critério de alta

Importance of cerebrospinal fluid control tests in bacterial meningitis cases as a discharge criterion

Diogo Buarque Cordeiro Cabral¹, Phelipe Cunha Bezerra¹, Demócrito de Barros Miranda Filho¹ e Maria de Fátima Magalhães Acioly Mendizabal²

RESUMO

Há controvérsias sobre indicação do exame do liquor de controle em pacientes recuperados clinicamente de meningite bacteriana como critério de cura. Alguns autores defendem alta hospitalar após normalização clínica e líquórica, outros que a análise do liquor não se justifica em todos os pacientes. Esta série de casos com comparação de grupos investiga alterações no exame líquórico de controle e avalia a importância do exame na decisão da alta. De 297 pacientes estudados, em 89,9%, o liquor de controle não mudou a intenção de alta (liquor resolutivo), já em 10,1% a alta foi suspensa (liquor não-resolutivo). Destes, o esquema antibiótico foi trocado em 30%. Entre as variáveis que pudessem ser preditivas de liquor não-resolutivo, à admissão, proteinorraquia maior que 100mg/dL ($p=0,04$) e glicorraquia menor ou igual a 20mg/dL ($p=0,03$) associaram-se a chance 2,5 vezes maior, podendo ser úteis como critérios para indicar exame do liquor como controle de cura para alta.

Palavras-chaves: Meningite bacteriana. Líquor. Proteinorraquia. Glicorraquia.

ABSTRACT

There is controversy regarding indications for cerebrospinal fluid control tests on patients who have clinically recovered from bacterial meningitis, as a cure criterion. Some authors advocate discharge after confirmation of clinical and cerebrospinal fluid normalization, while others maintain that cerebrospinal fluid analysis is not justified in all cases. This case series with group comparisons investigated changes seen in cerebrospinal fluid control tests and evaluated the importance of this for the discharge decision. Out of 297 patients studied, the cerebrospinal fluid control test did not change the discharge intention in 89.9% of the cases (healed cerebrospinal fluid), while in 10.1%, the discharge was suspended (non-healed cerebrospinal fluid). Of these, the antibiotic scheme was changed in 30%. Among the variables that might predict the presence of non-healed cerebrospinal fluid on admission, cerebrospinal fluid protein levels higher than 100mg/dl ($p = 0.04$) and glycorrhachia lower than or equal to 20 mg/dl ($p = 0.03$) were associated with a 2.5-times greater chance. These may be useful as criteria for indicating cerebrospinal fluid control tests before discharge.

Key-words: Bacterial meningitis. Cerebrospinal fluid. Cerebrospinal fluid protein levels. Glycorrhachia.

A despeito dos enormes avanços tecnológicos quanto ao diagnóstico, compreensão da sua patogênese e seu tratamento, a meningite bacteriana (MB) ainda permanece como importante doença de distribuição mundial, sendo também endêmica no Brasil^{5 12}.

O diagnóstico é feito na presença de quadro clínico compatível e alterações no liquor em associação com isolamento do agente¹⁰. Em revisão recente, recomenda-se uma nova análise do liquor em pacientes que não apresentam melhora clínica após 48h de terapia antibiótica apropriada, especialmente naqueles com meningite

por pneumococos resistentes à penicilina e cefalosporina, que receberam terapia com dexametasona e vancomicina¹³. Contudo, há dúvidas sobre a indicação do exame do liquor de controle em todos os pacientes, após o tempo estimado de antibioticoterapia e estando já recuperados clinicamente da MB, como critério de alta hospitalar. Alguns autores defendem que a alta hospitalar só deve ser dada após a normalização do quadro clínico e líquórico^{16 11}. Outros consideram que o critério para alta é fundamentalmente clínico e o exame de controle, como rotina, não é justificável em todos os pacientes^{7 8 9 13}. Atualmente, no Hospital Correia

1. Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE. 2. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

Apoio financeiro: Bolsa de iniciação científica do Fundo de Desenvolvimento à Pesquisa e Extensão da Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

Endereço para correspondência: Dr. Diogo Buarque Cordeiro Cabral. R. Vitoriano Palhares 218/501, 50710-190 Recife PE.

Tel: 55 81 3226-3364

e-mail: diogo.buarque@terra.com.br; diogo.net@bol.com.br

Recebido para publicação em: 26/07/2007

Aceito em: 07/03/2008

Picanço, Secretaria Estadual de Saúde, Recife, PE, Brasil efetua-se, de rotina, o exame citoquímico do liquor como critério de alta, ao final do tratamento antibiótico, mesmo em pacientes clinicamente recuperados. A realização do exame liquórico de controle implica em riscos de complicações como cefaléia, sangramento, infecção, dor local ou referida e cisto epidérmico subaracnóideo³, além de custos financeiros adicionais. Este estudo se propõe a descrever alterações liquóricas presentes no exame de controle de tratamento e verificar associação entre a mudança da decisão de alta hospitalar e os resultados observados no exame do liquor de controle, além de identificar características citoquímicas e bacteriológicas do liquor de admissão preditivas de características do exame liquórico de controle que alteram a decisão de alta hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma série de casos, com comparação de grupos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz sob o protocolo 024/2005. A população de estudo compreendeu todos os pacientes maiores de treze anos, admitidos no Hospital Correia Picanço, unidade de referência no Estado de Pernambuco, com diagnóstico de meningite bacteriana no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. Foram considerados casos de meningite bacteriana todos os pacientes com quadro clínico definido por um ou mais sintomas: cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca, alteração do nível de consciência e as seguintes alterações laboratoriais: liquor com mais de 5 células/mm³ e predomínio de polimorfonucleares maior que 50%. Pacientes com características limítrofes foram considerados casos apenas quando o agente etiológico foi identificado por Gram, cultura e/ou contraímunoelctroforese. O exame citoquímico e bacteriológico do liquor é realizado em todos os pacientes admitidos com suspeita clínica de meningite através de punção lombar antes do início de tratamento específico. O exame do liquor de controle é realizado em todos os pacientes antes da alta hospitalar, seguindo critérios do médico assistente e o tempo mínimo de antibioticoterapia para meningite bacteriana. Durante a coleta de dados, considerou-se que o paciente era assintomático quando havia registro na evolução médica da ausência dos principais sinais e sintomas de meningite (cefaléia, febre, vômitos, rigidez de nuca e alterações do nível de consciência) nas últimas 24 horas. Os exames realizados devido a piora clínica ou ausência de resposta ao tratamento, foram excluídos do estudo. A coleta de dados foi realizada em formulário confeccionado especificamente para este estudo, utilizando-se informações de prontuários médicos. Para construção do banco de dados e análise foi utilizado o programa Epiinfo versão 6.04. As informações foram digitadas em dupla entrada. Ao final da digitação, os dois bancos de dados foram comparados e, a seguir, eventuais erros e discordâncias foram corrigidos, após nova consulta aos formulários. Inicialmente, foi feita uma descrição geral da amostra e comparação das características citoquímicas do liquor de controle de pacientes que tiveram a alta mantida na data prevista com aqueles que tiveram nova conduta após o exame,

liquor resolutivo e liquor não-resolutivo, respectivamente. A etapa final consistiu na verificação de variáveis biológicas e liquóricas, presentes à admissão, que pudessem ser consideradas preditivas para liquor não-resolutivo. Para a descrição da amostra são apresentados os valores absolutos e percentuais. Para comparar médias foi utilizado o teste de F. Quando não houve homogeneidade entre as duas variâncias, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado (X^2). Considerou-se estatisticamente significativa a associação com valor de $p < 0,05$. As principais limitações metodológicas deste tipo de estudo são a possibilidade de vies de informação para alguns dados clínicos coletados em prontuários, minimizado pela padronização da coleta de dados e o tamanho da amostra, por não ter havido um cálculo prévio para estudo tipo caso-controle.

RESULTADOS

Foram estudados 297 pacientes, predominando o sexo masculino em 58,9%. A média de idade foi de 26,7 anos, com amplitude de 13 a 70. A coloração de Gram e a cultura do liquor tiveram sensibilidade de 45,2% e 42%, respectivamente, para a detecção do agente etiológico. As bactérias mais frequentes na cultura foram: *Neisseria meningitidis B* (44,2%), *Streptococcus pneumoniae* (21,1%) e *Neisseria meningitidis C* (10,5%). Todos os pacientes realizaram exame do liquor de controle antes da alta, em média no oitavo dia de tratamento, variando do quinto ao vigésimo terceiro dia. Em 89,9% destes, o liquor de controle foi considerado compatível com a resolução da MB e não mudou a intenção de alta (liquor resolutivo) e em 10,1% (30) a alta foi suspensa após o exame ter sido considerado sugestivo de persistência do processo infeccioso (liquor não-resolutivo). Em 70% dos pacientes com liquor não-resolutivo, o mesmo tratamento foi prolongado por 7 dias, em média. No restante (30%), houve mudança da antibioticoterapia. Liquor resolutivo e liquor não-resolutivo foram comparados e apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto à proteinorraquia, glicorraquia e celularidade médias. Os pacientes com liquor não-resolutivo apresentaram médias de proteinorraquia e celularidade maiores e de glicorraquia menor que os indivíduos com liquor resolutivo (Tabela 1). Os leucócitos polimorfonucleares foram as células predominantes em 44,8% dos pacientes com liquor não-resolutivo, enquanto predominaram em apenas 2,3% daqueles com liquor resolutivo ($p=0,00$).

Para verificar associação entre fatores presentes à admissão do paciente que pudessem ser considerados preditivos de liquor não-resolutivo, foram analisadas variáveis constitucionais: sexo e faixa etária, e do liquor coletado à admissão: celularidade, proteinorraquia, glicorraquia e o agente etiológico. Não houve associação estatisticamente significativa quanto à faixa etária e ao sexo. A chance de ocorrer liquor não-resolutivo foi cerca de 2,5 vezes maior nos pacientes com proteinorraquia à admissão maior que 100mg/dL. Naqueles com glicorraquia inicial menor ou igual a 20mg/dL, a chance de ocorrer liquor não-resolutivo também foi cerca de 2,5 vezes maior. Em ambas as situações, a

Tabela 1 - Média de proteinorraquia, glicorraquia e celularidade nos pacientes assintomáticos com líquido não-resolutivo e resolutivo em tratamento para meningite bacteriana no Hospital Correia Picanço, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

	Líquor resolutivo			Líquor não-resolutivo			p
	média	desvio padrão	total de pacientes	média	desvio padrão	total de pacientes	
Proteinorraquia (mg/dL)	32,61	16,42	259	69,20	36,63	29	0,0000
Glicorraquia (mg/dL)	60,73	36,47	264	52,23	18,97	30	0,0402
Celularidade (cél./mm ³)	47,39	60,93	266	345,33	414,47	30	0,0000

diferença foi estatisticamente significativa. Não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de líquido não-resolutivo e outras variáveis do exame líquido realizado à admissão: celularidade, detecção de bactérias pelo Gram, detecção de bactérias pela cultura do líquido e o agente isolado (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre variáveis constitucionais e do líquido de admissão com líquido não-resolutivo em pacientes assintomáticos durante tratamento para meningite bacteriana no Hospital Correia Picanço, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

	OR	IC 95%	Valor de p X ²
Faixa etária (anos)			0,601
<40	0,70	0,26-1,94	0,27
≥40	1,0		
Sexo			0,944
masculino	1,05	0,46-2,50	0,00
feminino	1,0		
Proteinorraquia (mg/dL)			
≤100	0,39	0,15-0,97	0,0407
>100	1,0		4,19
Glicorraquia (mg/dL)			0,0379
≤ 20	2,39	1,04-5,53	4,31
>20	1,0		
Células/mm³			0,426
≤ 2.000	0,67	0,28-1,59	0,63
>2.000	1,0		
Bactérias no Gram			0,9696
sim	1,07	0,45-2,52	0,00
não	1,0		
Cultura			0,7561
positiva	1,28	0,47-3,49	0,10
negativa	1,0		
Meningococo			0,7490
sim	1,52	0,36-6,83	(Fisher)
não	1,0		

OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Os principais indicadores de ocorrência de líquido não-resolutivo identificados neste trabalho foram proteinorraquia maior que 100mg/dL e glicorraquia menor ou igual a 20mg/dL no exame realizado à admissão.

Pacientes com líquido resolutivo e não-resolutivo compartilharam valores médios de proteinorraquia e celularidade

considerados altos, se comparados a um líquido normal, com uma variação ampla dos valores individuais, semelhante ao encontrado por outros autores que estudaram o líquido de controle de 101 pacientes com meningite bacteriana e verificaram que a presença de alterações líquóricas não refletiam a evolução clínica desfavorável⁸. Contudo, os níveis estiveram mais elevados no líquido não-resolutivo que, no contexto de cada caso, foi considerado como persistência do processo infeccioso, culminando no prolongamento da antibioticoterapia com ou sem troca do antibiótico. Quanto ao tipo celular, a predominância de polimorfonucleares foi mais comum no líquido não-resolutivo. A glicorraquia, apesar de ter seus valores médios normais, também variou amplamente, com uma média maior nos pacientes com líquido resolutivo.

A mudança de conduta frente ao líquido não-resolutivo pode ter proporcionado um tratamento mais adequado com diminuição do risco de recidivas e complicações da MB. Porém, a análise dessa hipótese extrapola o objetivo deste estudo, cujo foco é identificar critérios, à admissão do paciente, suficientes para indicar uma segunda punção lombar antes da alta em pacientes assintomáticos tratados para meningite bacteriana.

Devido à ausência de outros estudos semelhantes, os resultados foram comparados a trabalhos que pesquisaram fatores prognósticos em meningite bacteriana.

Características constitucionais como sexo e faixa etária não apresentaram associação estatisticamente significativa com líquido não-resolutivo. Contudo, estudos recentes encontraram associação entre mau prognóstico em MB e idade maior ou igual a 50 anos⁴, ou maior ou igual a 60 anos^{2,14}. A celularidade e a identificação do agente etiológico no líquido de admissão também não tiveram associação estatisticamente significativa para uma maior probabilidade de ocorrer líquido não-resolutivo após a cura clínica. Porém, está descrita associação entre celularidade menor que 1.000 células/mm³ e prognóstico não-favorável em MB; o mesmo estudo também aponta associação estatisticamente significativa entre pior prognóstico, incluindo maior letalidade, e a bactéria envolvida, *Streptococcus pneumoniae*, quando comparada ao meningococo¹⁴ embora o presente estudo não tenha encontrado associação estatisticamente significativa entre o agente etiológico identificado e o achado de líquido não-resolutivo.

Associação estatisticamente significativa foi observada entre níveis de proteínas e glicose no líquido inicial e o achado de líquido não-resolutivo no exame de controle. A chance de

apresentar liquor não-resolutivo foi 2,5 vezes maior nos pacientes com proteinorraquia inicial maior que 100mg/dL em relação àqueles com níveis de proteína inferiores. Também, os pacientes com glicorraquia até 20mg/dL tiveram chance aproximadamente 2,5 vezes maior de liquor não-resolutivo do que indivíduos com níveis maiores de glicose. Em outro estudo, glicorraquia inicial menor que 40mg/dL e proteinorraquia maior ou igual a 300mg/dL predominaram nos casos que evoluíram a óbito em pacientes com MB, porém esta associação não foi estatisticamente significativa².

Questiona-se, pois, a indicação rotineira do exame líquórico de controle para alta em pacientes com MB, visto que apenas 10,1% dos pacientes apresentaram liquor sugestivo de não resolução do processo infeccioso e destes, somente em 30% indicou-se mudança de esquema antibiótico, enquanto, no restante, o mesmo esquema foi prolongado por sete dias, em média. Este prolongamento, na verdade, pode não ter sido real, visto que o tempo de antibioticoterapia preconizado segundo o agente etiológico é de sete dias para o meningococo, enquanto tende a ser maior para os outros agentes^{11 13} e, somado ao fato da cultura do liquor de admissão ter sido negativa na maioria dos pacientes com liquor não-resolutivo (63,3%), nestes, a punção lombar para alta pode ter sido feita precocemente para o tempo de tratamento indicado segundo o agente.

Considerando que, embora o tamanho da amostra não tenha sido calculado para um estudo tipo caso-controle, o universo de quase 300 pacientes permitiu comparar grupos e mostrar associações que podem orientar a adoção de critérios para a realização de liquor de controle para indicação de alta hospitalar após o tratamento da MB. Os critérios que indicariam uma punção lombar de controle para indicação de alta já na admissão do paciente com MB, por terem associação estatisticamente significativa ($p=0,03$ e $p=0,04$, respectivamente) a um maior risco de resposta líquórica inadequada são: glicorraquia menor ou igual a 20mg/dL e proteinorraquia maior que 100mg/dL. Podem constituir, assim, critérios laboratoriais prognósticos complementares a dados clínicos evolutivos e outros eventuais capazes de evitar a repetição de um novo procedimento invasivo que pode ser desnecessário.

REFERÊNCIAS

1. Cohen JV. Meningitis bacteriana aguda: manejo infectológico en el 2001. *Revista Chilena de Infectología* 19: 177-180, 2002.
2. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults – a review of 493 episodes. *The New England Journal of Medicine* 328: 21-28, 1993.
3. Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DAV. Lumbar puncture. *The New England Journal of Medicine* 355: e12, 2006.
4. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MM, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, Murillo-Cabezas F. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Medicine* 29: 1967-1973, 2003.
5. Fundação Nacional de Saúde. Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil, Ministério da Saúde, Brasília p. 25-27, 2002.
6. Gomes MC. Como diagnosticar e tratar meningite. *Revista Brasileira de Medicina* 48: 9-27, 1991.
7. Guzman MA, Volquez M PM, Luna AR, Almonte JM, Pichardo AJ. Evolución citológica del líquido cefalorraquídeo en meningitis bacteriana: una valoración de la importancia de la normalización del liquor como criterio de cura. *Revista Médica Dominicana* 45: 32-39, 1985.
8. Lima ARMC, Costa VIV. Meningite Bacteriana Em Adultos. In: Melo HRL, Brito CAA, Miranda Filho DB, Souza SG, Henriques APC, Silva OB (eds) *Conduitas em Doenças Infecciosas*, 1ª edição, Editora Medsi, p. 280-288, 2004.
9. Olea MP, Rivadeneira AS, Ramírez AG. Utilidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) de control en el manejo de las meningitis purulentas. *Revista Chilena de Infectología* 6: 109-113, 1989.
10. Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatric Critical Care Medicine* 6: 14-18, 2005.
11. Pereira CAP, Longo JC. Infecções no sistema nervoso central. In: Salomão R, Pignatari ACC (eds) *Infectologia*, 1ª edição, Editora Manole, p. 3-22, 2004.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 39: 1267-1284, 2004.
13. Tunkel AR, Scheld WM. Acute Meningitis. In: Mandell GL, Bennett DR (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 5th edition, Churchill Livingstone, p. 959-990, 2000.
14. van de Beek D, Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine* 351: 1849-1859, 2004.